

Cáncer medular de tiroides. Experiencia quirúrgica en 10 años

DAHIANA PULGAR B., JAIME JANS B., MILITZA PETRIC G.,
AUGUSTO LEÓN R., MAURICIO CAMUS A., IGNACIO GOÑI E.,
FRANCISCO DOMÍNGUEZ C., NICOLÁS DROPPELMANN M.,
RAÚL CLAURE S., HERNÁN GONZÁLEZ D.

Medullary thyroid cancer. Review of 28 patients

Background: Medullary thyroid cancer (MTC) represents approximately 5% of all thyroid cancers. Surgery is the only curative treatment, which includes total thyroidectomy and in most cases, neck dissection. **Aim:** To report our 10-year experience with surgical treatment of MTC. **Material and Methods:** Review of medical records and pathology reports of a university hospital. We retrieved data from 28 patients aged 47.2 ± 16 years (21 women) operated for a MTC treated between June 2002 and June 2012. **Results:** In 20 patients, MTC was diagnosed in the preoperative period. Total thyroidectomy was performed in all cases and included a neck dissection in 24 patients. Median follow-up was 48 (2-120) months. Twenty-five patients (89.2%) achieved complete remission of the disease and three had disease recurrence. There were no deaths during the follow up. **Conclusions:** The diagnosis of MTC is mainly based on cytology. Total thyroidectomy with neck dissection is the treatment of choice. An early-stage diagnosis is associated with low rates of recurrence and absence of mortality.

(Rev Med Chile 2013; 141: 1395-1401)

Key words: Lymph node excision; Neck dissection; Thyroid neoplasms.

El cáncer medular de tiroides (CMT) comprende alrededor de 5% de todos los cánceres tiroideos¹. Tiene su origen en las células C parafoliculares derivadas de la cresta neural productoras de calcitonina². Se presenta como un tumor esporádico en 80% de los casos³ y como un trastorno de herencia autosómica dominante en 20% restante^{3,4}. Estos últimos se pueden presentar como única entidad o formando parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2)^{5,6}, lo que se asocia a distintas mutaciones del proto-oncogen RET^{5,7}.

Clínicamente, el CMT se presenta como un nódulo tiroideo uni o bilateral. Bioquímicamente, el diagnóstico se basa en la detección de cifras elevadas de calcitonina sérica^{3,8}. La presencia de metástasis a linfonodos regionales es habitual,

encontrándose en 45% de los pacientes al momento del diagnóstico⁹, y es uno de los factores predictores de resultado adverso, junto con la extensión del tumor primario, edad avanzada, metástasis a distancia y el tiempo de duplicación de calcitonina y del antígeno carcinoembrionario en el post operatorio^{4,10-12}.

La cirugía es el único tratamiento curativo¹⁰. Existe aún controversia sobre la extensión de la disección cervical a realizar junto a la tiroidectomía total^{10,13,14}. Cuando los tumores persisten después de la cirugía, existen pocas alternativas terapéuticas y estas son generalmente de eficacia limitada¹⁰. La supervivencia global a 10 años por CMT es de aproximadamente 75%^{3,10}.

Existen pocos reportes nacionales sobre el manejo del CMT¹⁵. Nuestro objetivo es presentar

Departamento de Cirugía
Oncológica y Maxilofacial,
División de Cirugía,
Pontificia Universidad
Católica de Chile.

Los autores declaran no
tener conflicto de interés.

Recibido el 20 de marzo
de 2013, aceptado el 9 de
septiembre 2013.

Correspondencia:
Dr. Hernán González D.
Marcoleta 352, Santiago,
Chile.
Teléfono: 23543720
Fax: (2) 2639-6395
E-mail: hgonzale@med.
puc.cl

nuestra experiencia en 10 años de tratamiento. Los objetivos específicos son describir las características demográficas, estudio pre operatorio, tratamiento, anatomía patológica y seguimiento a largo plazo.

Material y Métodos

Diseño

Descriptivo. Serie de casos.

Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de CMT tratados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre junio de 2002 y junio de 2012. Para el diagnóstico se realizó estudio citopatológico preoperatorio o histopatológico de la pieza operatoria, con tinción de hematoxilina eosina, asociado a inmunohistoquímica positiva para calcitonina.

Definiciones

Se definieron los siguientes conceptos. Remisión total de la enfermedad: calcitonina indetectable post operatoria e imagen de control sin hallazgos patológicos. Enfermedad bioquímica persistente: calcitonina detectable post operatoria. Enfermedad clínica persistente: presencia de enfermedad estructural detectable post cirugía o detección de metástasis a distancia mediante imágenes. Recidiva: paciente con remisión total y aparición de enfermedad bioquímica, clínica o imagenológica detectable.

Fuentes

Los datos se recolectaron de los registros de fichas clínicas y registros de biopsias de nuestro centro. Para el seguimiento se obtuvo información a través de entrevista telefónica y del Servicio de Registro Civil y de Identificación Nacional.

Variables

Las variables consideradas fueron: sexo, edad, comorbilidades, antecedentes familiares de CMT, presentación clínica, exámenes de laboratorio, estudio imagenológico, anatomía patológica pre operatoria, tipo de cirugía realizada, anatomía patológica post operatoria, tratamiento adyuvante, recidiva, reintervenciones y mortalidad.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva con el programa SPSS 17.

Resultados

En el período descrito, 28 pacientes fueron operados en nuestra institución por CMT. El promedio de edad fue $47,2 \pm 16$ años. Veintiún casos (75%) correspondieron a sexo femenino y 7 (25%) a sexo masculino. La Tabla 1 resume las principales características clínicas de los pacientes.

Presentación clínica

Las principales formas de presentación fueron: nódulo tiroideo en seguimiento con signos ecográficos sospechosos de malignidad (microcalcificaciones, hipocogenicidad, bordes irregulares, hipervascularización)¹⁶ en 16 (57,1%) casos; aumento de volumen cervical en 9 (32,1%) casos y como hallazgo en 2 pacientes con nódulos incidentales en un estudio de imágenes hecho a propósito de otra patología (7,1%). Un paciente debutó con alteración de la voz, diagnosticándose parálisis de la cuerda vocal derecha secundaria a infiltración del nervio laríngeo recurrente.

Evaluación preoperatoria

A todos los pacientes se les realizó ecografía cervical. En 27 (96,4%) de los casos se realizó biopsia por punción con aguja fina (PAAF). Un paciente presentó metástasis a distancia al momento del diagnóstico. Se solicitó calcitonina preoperatoria en 22 (78,6%) casos, con una mediana 203 (2-9.725) pg/mL. En 2 (9,1%) pacientes

Tabla 1. Características de los pacientes con diagnóstico confirmado de CMT (n = 28)

Variable	n de pacientes
Sexo	
• Femenino	21
• Masculino	7
Edad	
• ≤ 45 años	11
• > 45 años	17
Diagnóstico	
• Pre operatorio	20
• Post operatorio	8

el valor se encontró dentro de límites normales. Se solicitó antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio en 16 (57,1%) casos. Se encontró un valor > 5 ng/mL en 10 (62,5%) de ellos. Se realizó estudio de metanefrinas urinarias y hormona paratiroidea a todos los pacientes con diagnóstico preoperatorio de CMT (20 casos), siendo normales en el 100% de los casos. No se realizó estudio de proto-oncogen RET para determinar forma familiar del CMT. La Tabla 2 resume los resultados de la evaluación preoperatoria.

Tratamiento quirúrgico

El tipo de cirugía realizada varió según el momento en que se confirmó el diagnóstico de CMT (Figura 1).

En 20 pacientes con diagnóstico pre operatorio por PAAF se realizó tiroidectomía total (TT), asociada a disección cervical, la cual difirió según la presencia de linfonodos clínicos o ecográficos y el tamaño tumoral. En los pacientes con linfonodos sospechosos en el compartimiento central se realizó disección cervical central (DCC) e ipsilateral (DCI). En los pacientes con linfonodos sospechosos en los compartimientos laterales se realizó DCC y bilateral (DCB). En los pacientes sin linfonodos sospechosos, el tipo de disección dependió del tamaño tumoral. En tumores de < 1 cm se realizó DCC, en tumores entre 1 y 2 cm DCC y DCI, y en los > 2 cm DCC y DCB.

En los 8 pacientes donde el diagnóstico de CMT se realizó en el post operatorio, a uno se le había realizado TT más DCC, por presentar un linfonodo sospechoso, libre de enfermedad en la biopsia definitiva, por lo que se decidió no reope-

Tabla 2. Evaluación preoperatoria de pacientes con CMT (n = 28)

Variable	n de pacientes
Tumor primario	
• ≤ 2 cm limitado a tiroides	14
• > 2 y ≤ 4 cm limitado a tiroides	10
• > 4 cm o extensión extratiroidea mínima	3
• Enfermedad localmente avanzada	1
Linfonodos regionales (N)	
• N0	18
• N1	3
• Desconocidos	7
Metástasis a distancia (M), al diagnóstico	
• M0	27
• M1	1
Calcitonina plasmática pre-operatoria (pg/ml)	
• < 20	2
• 20 - 500	13
• > 500	7
• Sin datos	6
Antígeno carcinoembrionario (CEA) (ng/ml)	
• < 5	6
• > 5	10
• Sin datos	12
Diagnóstico por PAAF	
• Carcinoma medular tiroides	20
• Lesión folicular	6
• Carcinoma papilar	1
• No realizada	1

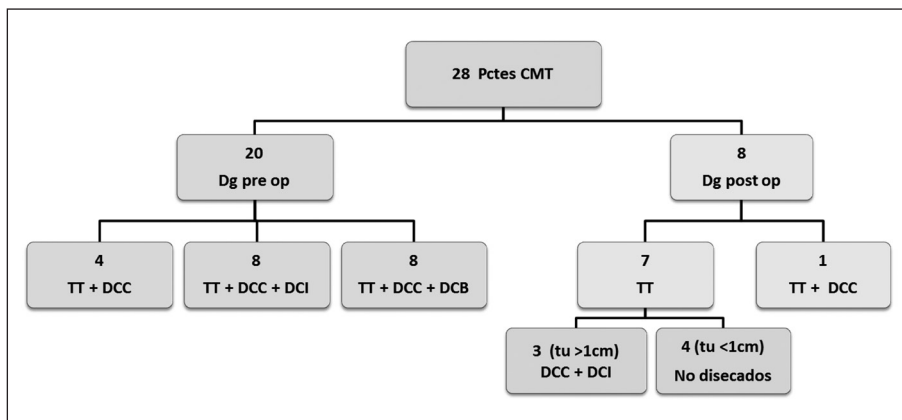


Figura 1. Tratamiento quirúrgico de pacientes con CMT (n = 30). TT: tiroidectomía total; DCC: Disección cervical central; DCI: Disección cervical ipsilateral; DCB: disección cervical bilateral.

Tabla 3. Resultados histopatológicos de pacientes con CMT (n = 28)

Variable	n de pacientes
Tumor primario	
• pT1	16
• pT2	8
• pT3	3
• pT4	1
Linfonodos regionales (N)	
• N0	19
• N1	5
• No disecados	4
Metástasis a distancia (M)	
• M0	27
• M1	1
Estadio (AJCC 2010)	
• I	16
• II	7
• III	4
• IV	1
Compromiso linfonodal según tamaño tumoral	
• < 1 cm	0/24
• 1 - 2 cm	2/24
• > 2 cm	3/24
Características biopsia operatoria	
• Multifocal	3/28
• Bilateral	3/28
• Compromiso capsular	6/28
• Presencia de carcinoma asociado	6/28

rar. A 7 se les había realizado sólo TT. De estos, a 3 casos se les realizó DCC y DCI por presentar tumores > 1 cm. En los 4 pacientes restantes se decidió no realizar cirugía complementaria.

Anatomía patológica

El tamaño tumoral promedio fue de $1,8 \pm 1,3$ cm. Tres (10,7%) pacientes presentaron tumores multifocales y 6 (21,4%) compromiso capsular. En 6 (21,4%) pacientes se encontró un carcinoma diferenciado de tiroides asociado (5 carcinomas papilares y un carcinoma folicular). De los pacientes tratados con disección cervical, 5 (20,8%) presentaron metástasis a linfonodos regionales, todos en tumores mayores a 1 cm. La Tabla 3, resume las características anatómo-patológicas.

Tabla 4. Resultados post operatorios y seguimiento de pacientes con CMT (n = 28)

Variable	n de pacientes
Evolución post cirugía	
• Remisión total	25
• Enfermedad persistente clínica	1
• Enfermedad persistente bioquímica	2
Recidiva	
• Sí	3/25
• No	22/25
Tratamiento Adyuvante	
• Radioterapia (RT)	1
• Quimioterapia + RT	1
• 131 I	6
• Sin tratamiento adyuvante	20
Sobrevida	
• Vivo	28
• Muerto	0

Seguimiento a largo plazo

La mediana de seguimiento fue de 48 (2-120) meses. En 25 (89,2%) pacientes se logró la remisión total de la enfermedad. De estos, 3 presentaron recidiva, a los 12, 39 y 98 meses respectivamente. En 2 de ellos la recidiva fue bioquímica con elevación de calcitonina y en uno con enfermedad estructural evidenciada por ecografía cervical, realizándose re-exploración cervical con resección de masa a nivel de lecho tiroideo. La biopsia post operatoria evidenció presencia de CMT. La evolución clínica de los pacientes se resume en la Tabla 4.

Un paciente desarrolló compromiso metastásico a distancia durante el seguimiento, evolucionando con localizaciones secundarias vertebrales dorsales, lumbares, ilíacas y en calota, recibiendo radioterapia a columna vertebral entre T8 y L4. Además presentó metástasis hepáticas por lo que inició tratamiento con vandetanib. El otro paciente con metástasis a distancia ya conocidas al momento del diagnóstico, evolucionó con compresión medular a nivel dorsal, por lo que recibió radioterapia paliativa con 5 sesiones de 4 Gy (total = 20 Gy).

A todos los pacientes con carcinomas diferenciados asociados, se les realizó tratamiento adyuvante con radioyodo. No se registró mortalidad durante el seguimiento.

Discusión

El CMT es una entidad poco frecuente. Entre junio de 2002 y junio de 2012 realizamos 2.458 tiroidectomías totales, confirmándose la presencia de CMT sólo en 28 pacientes. De estos, en 8 casos el diagnóstico se realizó en forma post operatoria mediante análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Diversos estudios¹⁷⁻²⁰ sugieren la medición de calcitonina en pacientes con enfermedad tiroidea nodular para aumentar la tasa de diagnóstico preoperatorio de CMT. La medición de calcitonina sérica para el tamizaje puede detectar Hiperplasia de células C y CMT en etapas tempranas, lo que podría mejorar la sobrevida global. Sin embargo, la mayoría de los estudios se basan en pruebas de estimulación con pentagastrina para aumentar la especificidad, droga no disponible en todo el mundo, y con rendimiento diagnóstico cuestionable. La *American Thyroid Association* (ATA) no se muestra a favor ni en contra de su uso rutinario²¹ y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) no recomienda su realización en todos los pacientes con enfermedad tiroidea nodular, por ser un tamizaje costoso y con escasos resultados positivos²².

El CMT se presenta con un componente hereditario en 20% de los casos^{3,4}. En nuestra serie, no es posible valorar la incidencia de CMT familiar, dado que no realizamos estudio del proto-oncogen RET. Es conocido que pacientes con CMT no hereditario, presentan hasta en 6% mutaciones de línea germinal del proto-oncogen RET^{23,24}, lo cual se podría explicar por una historia familiar incompleta, aparición de mutaciones de novo o formas familiares de expresión tardía²⁴. Guías clínicas sugieren el estudio molecular en todos los pacientes con diagnóstico de CMT esporádico²². En nuestra serie el estudio clínico (metanefrinas, PTH, etc.) no identificó pacientes NEM, sin embargo, es importante enfatizar que el diagnóstico final es mediante el estudio del genético. Actualmente, se está implementando en nuestra institución el estudio genético de proto-oncogen RET.

La cirugía es el tratamiento de elección para el manejo de CMT, siendo la TT la recomendación estándar. No existe actualmente consenso sobre la necesidad y extensión de la disección cervical en pacientes con CMT. Scollo et al²⁵ en un estudio retrospectivo de 101 pacientes con CMT, tratados con TT + disección cervical bilateral, evidenciaron

compromiso linfonodal regional en 55% de los pacientes, el que afectó al compartimento central, cervical ipsilateral y contralateral en 50%, 57%, y 28% de los pacientes respectivamente, concluyendo que todos los pacientes con CMT deben ser tratados con TT asociada a disección cervical bilateral. La ATA sugiere la disección cervical terapéutica del compartimento cervical afectado, pudiéndose realizar disección cervical lateral profiláctica en presencia de metástasis en el grupo central¹⁰. La NCCN sugiere que tumores > 1 cm deben ser tratados con TT y disección cervical central. La realización de disección cervical terapéutica ipsilateral o bilateral está recomendada ante la presencia de enfermedad detectable en forma clínica o radiológica, sugiriendo realizar disección cervical lateral profiláctica sólo en presencia de enfermedad macroscópica en compartimento central. Para tumores < 1 cm la TT es recomendada, y la disección cervical puede ser considerada²⁶. En nuestra serie a todos los pacientes con diagnóstico pre operatorio de CMT se les realizó TT asociada a disección cervical, cuya extensión se determinó según el tamaño del tumor y la presencia de linfonodos sospechosos en la ecografía preoperatoria, como se expuso en los resultados. Respeto a las características anatómo-patológicas de nuestra serie, el tamaño tumoral promedio fue de 1,8 cm, lo que es menor a lo reportado por otros grupos^{3,15,27}, lo mismo ocurrió con la incidencia de compromiso linfonodal presente sólo en 20,8% de nuestros pacientes al momento del diagnóstico, el cual es reportado por distintas series entre 30-60% de los casos^{3,15,27}. Dichas diferencias podrían explicarse por el diagnóstico precoz de nuestros pacientes, ya que 78,5% de ellos se presentó en etapa I y II. Siete pacientes presentaban microcarcinomas (< 1 cm), siendo 5 de ellos ≤ 0,5 cm ninguno de los cuales presentó compromiso de linfonodal regional. Esto apoya a lo reportado por Pillarisetty et al²⁸, que encontraron que tumores < 0,5 cm se asocian a ausencia de enfermedad linfonodal detectable clínicamente y a normalización de los niveles de calcitonina postoperatoria.

Veinticinco de nuestros pacientes lograron remisión total de la enfermedad. Tres (12%) de estos pacientes desarrollaron recidiva. Un paciente se presentó con metástasis al momento del diagnóstico (óseas) y otro desarrollo enfermedad metastásica en el transcurso del seguimiento, a los 25 meses (óseas y hepáticas). Ambos recibieron radioterapia

ósea paliativa y uno recibió vandetanib para la paliación de las metástasis hepáticas. La FDA aprobó recientemente el uso de vandetanib (inhibidor de tirosinkinasa) para tratamiento de pacientes con CMT avanzado²⁹. El vandetanib posee dos mecanismos de acción, por un lado bloquea el suministro de sangre al tumor al desacelerar la vía de los receptores tipo 2 del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-2), y por otro reduce el crecimiento del tumor a través de las vías de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER1 o ErbB1) y de la kinasa del proto-oncogen³⁰. Wells et al³¹ reportaron que la administración de 300 mg al día de vandetanib se asocia con prolongación de la sobrevida libre de progresión (*hazard ratio* = 0,46; $p < 0,0001$). Sin embargo, no observaron diferencias al comparar uso de vandetanib con placebo en términos de la sobrevida global. Los beneficios en retrasar la progresión de la enfermedad deben ser equilibrados contra las toxicidades asociadas y potencialmente graves, como la diarrea, la hipertensión y los eventos cardiovasculares^{29,31,32}. En nuestro único caso, el uso de vandetanib logró remisión parcial de las metástasis hepáticas, con una sobrevida hasta la fecha de 44 meses.

Podemos concluir que nuestra serie se diferencia de otras publicadas al presentar un alto porcentaje de pacientes en estadio temprano de la enfermedad. En nuestra experiencia el CMT es una entidad de poca frecuencia, donde el diagnóstico preoperatorio se basa principalmente en el estudio citológico, sin embargo, hasta en 25% de los casos, el diagnóstico se realiza en forma post operatoria mediante análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. La incidencia de compromiso linfonodal se evidenció sólo en 20,8% de nuestros pacientes al momento del diagnóstico. La tiroidectomía total y la disección cervical son el tratamiento de elección sin existir un consenso referente a la extensión de esta última. El diagnóstico en estadio temprano está asociado a bajas tasas de enfermedad persistente y recurrencias lo que se refleja en una mayor sobrevida.

Referencias

- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see commets]. *Cancer* 1998; 83 (12): 2638-48.
- Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966; 19 (2): 114-8.
- Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33 (4): 493-7.
- Baloch ZW, LiVolsi VA. Prognostic factors in well-differentiated follicular-derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001; 11 (7): 637-45.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005; 15 (6): 531-44.
- Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol* 2005; 89 (3): 122-9.
- Bugalho MJ, Domingues R, Santos JR, Catarino AL, Sobrinho L. Mutation analysis of the RET proto-oncogene and early thyroidectomy: results of a Portuguese cancer centre. *Surgery* 2007; 141 (1): 90-5.
- van Veelen W, de Groot JW, Acton DS, Hofstra RM, Hoppener JW, Links TP, et al. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Intern Med* 2009; 266 (1): 126-40.
- Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999; 230 (5): 697-707.
- Task F, Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, et al. American Thyroid Association Guidelines. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009; 19 (6): 565-612.
- Falvo L, Catania A, Sorrenti S, D'Andrea V, Berni A, De Stefano M, et al. Prognostic significance of the age factor in the thyroid cancer: statistical analysis. *J Surg Oncol* 2004; 88 (4): 217-22.
- Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, Kievit J, Schoones JW, Romijn JA, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010; 72 (4): 534-42.
- Pelizzo MR, Bernante P, Piotto A, Toniato A, Girelli ME, Busnardo B, et al. The extent of surgery for thyroid medullary cancer. *Tumori* 1994; 80 (6): 427-32.
- Cohen MS, Moley JF. Surgical treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Intern Med* 2003; 253 (6): 616-26.
- Lanzarini S, Marambio G, Amat VJ. Carcinoma medu-

- lar de tiroides: experiencia de 20 años. *Rev Chilena de Cirugía* 2010; 62 (1): 15-21.
16. Domínguez JM, Baudrand R, Cerda J, Campusano C, Fardella C, Arteaga E, et al. An ultrasound model to discriminate the risk of thyroid carcinoma. *Acad Radiol* 2011; 18 (2): 242-5.
 17. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001; 11 (1): 73-80.
 18. Papi G, Corsello SM, Cioni K, Pizzini AM, Corrado S, Carapezzi C, et al. Value of routine measurement of serum calcitonin concentrations in patients with nodular thyroid disease: A multicenter study. *J Endocrinol Invest* 2006; 29 (5): 427-37.
 19. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78 (4): 826-9.
 20. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (1): 163-8.
 21. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11): 1167-214.
 22. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Daniels GH, Dilawari RA, Doherty GM, et al. Medullary carcinoma. *JNCCN* 2010; 8 (5): 512-30.
 23. Elisei R, Romei C, Cosci B, Agate L, Bottici V, Molinaro E, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (12): 4725-9.
 24. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordóñez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (10): 3740-5.
 25. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (5): 2070-5.
 26. Moley JE. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *JNCCN* 2010; 8 (5): 549-56.
 27. Cupisti K, Wolf A, Raffel A, Schott M, Miersch D, Yang Q, et al. Long-term clinical and biochemical follow-up in medullary thyroid carcinoma: a single institution's experience over 20 years. *Ann Surg* 2007; 246 (5): 815-21.
 28. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, Tuttle RM, Shaha AR. Micromedullary thyroid cancer: how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol* 2009; 16 (10): 2875-81.
 29. Thornton K, Kim G, Maher VE, Chattopadhyay S, Tang S, Moon YJ, et al. Vandetanib for the treatment of symptomatic or progressive medullary thyroid cancer in patients with unresectable locally advanced or metastatic disease: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. *Clin Cancer Res* 2012; 18 (14): 3722-30.
 30. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002; 62 (24): 7284-90.
 31. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (2): 134-41.
 32. Wells SA, Jr., Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28 (5): 767-72.